

Sylwia Wenclewska, Józef Drzewoski

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Hemoglobina glikowana w diagnostyce i terapii zaburzeń homeostazy glukozy — blaski i cienie

Glycated hemoglobin in the diagnosis and treatment of disorders of glucose homeostasis — the highs and lows

STRESZCZENIE

Hemoglobina glikowana (HbA_{1c}) jest powszechnie stosowanym parametrem w celu wyrównania metabolicznego cukrzycy. W 2010 roku Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, a w 2013 roku Europejskie Towarzystwo Diabetologiczne włączyło HbA_{1c} jako wskaźnik do panelu badań stosowanych w rozpoznawaniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wiele danych, chociaż nie wszystkie, wskazuje, że określanie odsetka HbA_{1c} może znacząco przybliżyć do zwiększenia wykrywalności cukrzycy i jej powikłań. W artykule dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego roli HbA_{1c} w diagnozowaniu i terapii zaburzeń gospodarki węglowodanowej. (Diabet. Klin. 2014; 3, 4: 167–175)

Słowa kluczowe: hemoglobina glikowana, nieprawidłowa glikemia na czczo

ABSTRACT

Glycated hemoglobin (HbA_{1c}) is a commonly used parameter of metabolic control of diabetes. In 2010 the American Diabetes Association and other global Dia-

betes Society, and in 2013 the European Society of Diabetes (EASD) joined this indicator to the test used in the diagnosis of disorders of carbohydrate metabolism. Much of the data, although not all, indicates that the determination of HbA_{1c} can significantly closer to increase the detection of diabetes and its complications. This article reviews the literature on the role of HbA_{1c} in the diagnosis and therapy of disorders of carbohydrate metabolism. (Diabet. Klin. 2014; 3, 4: 167–175)

Key words: glycated hemoglobin, fasting plasma glucose

Wstęp

Hemoglobinę glikowaną (HbA_{1c}) definiujemy jako hemoglobinę, która jest nieodwracalnie glikowana z jedną lub obiema N-końcowymi częściami łańcucha beta [1]. W piśmiennictwie można znaleźć wiele określeń dla hemoglobiny zmodyfikowanych w nieenzymatycznej glikacji glukozą, jednak wiele z nich jest nieprawidłowych (tab. 1).

Tabela 1. Nieprawidłowe nazwy hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c})

Glikohemoglobina
Hemoglobina glikozylowana
Glukozylowna hemoglobina
HbA1

Adres do korespondencji:

Lek. Sylwia Wenclewska
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Farmakologii Klinicznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Parzęczewska 35, 95–100 Zgierz
e-mail: sylwia.wenclewska@umed.lodz.pl
Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, 4, 167–175
Copyright © 2014 Via Medica

Nadesłano: 9.03.2014

Przyjęto do druku: 29.07.2014

Nieprawidłowe nazwy nie powinny być używane. Obowiązujący obecnie termin to hemoglobina glikowana. Choć w niektórych rekomendacjach stosuje się skrót A_{1c} [2–4], to wydaje się, że rekomendowany powinien być jednak skrót HbA_{1c} , który oddaje nazwę w pełniejszy sposób.

Przydatność okresowych pomiarów HbA_{1c} w rutynowej praktyce lekarskiej jest nieoceniona. Parametr ten pozwala na monitorowanie glikemii przez wiele lat, a nawet dziesięcioleci i tym samym stanowi podstawowe narzędzie oceny skuteczności leczenia cukrzycy. Udowadniają to wyniki klasycznych badań klinicznych, takich jak *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) i *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Wykazano w nich bowiem, że ryzyko rozwoju mikroangiopatycznych i, w pewnym stopniu, makroangiopatycznych powikłań cukrzycy koreluje ze średnią wartością glikemii w okresie około 3 miesięcy, oszacowaną na podstawie pomiaru HbA_{1c} . Tym samym stężenie HbA_{1c} umożliwia również ocenę ryzyka wystąpienia przewlekłych powikłań cukrzycy [5–7].

Od zaledwie kilku lat HbA_{1c} wykorzystuje się także jako ważny marker wykrywania zaburzeń homeostazy glukozy — od wczesnego etapu ich rozwoju (stan przedcukrzycowy, *prediabetes*) do w pełni rozwiniętej cukrzycy. Dotyczy to głównie osób dorosłych, zagrożonych rozwojem cukrzycy typu 2 (T2DM), rzadko cukrzycy typu 1 (T1DM). Wolno rozwijająca się hiperglikemia, w tym przede wszystkim poposiłkowa, oraz często „zamaskowany” obraz kliniczny opóźniają w wielu przypadkach wykrycie T2DM. Natomiast w T1DM, ze względu na szybkie narastanie hiperglikemii, towarzyszące jej inne ostre zaburzenia biochemiczne i typowe objawy kliniczne, prawidłowe rozpoznanie tego typu cukrzycy na podstawie tylko pomiaru stężenia glukozy we krwi jest raczej regułą niż wyjątkiem. Niektórzy badacze podają w wątpliwość zasadność wprowadzenia pomiaru HbA_{1c} jako nowego kryterium diagnostycznego, sugerując, że pogłębi to zamieszanie i niejasności dotyczące metod rozpoznawania i klasyfikacji zaburzeń gospodarki węglowodanowej [8].

Celem niniejszego artykułu jest przegląd aktualnej literatury dotyczącej roli HbA_{1c} we współczesnej diabetologii, przy czym szczególna uwaga zostanie zwrócona na atuty i ograniczenia tego markera kontroli glikemii w diagnostyce cukrzycy i jej powikłań oraz w monitorowaniu terapii hipoglikemizującej.

Metody wykrywania zaburzeń homeostazy glukozy

Stan metabolizmu glukozy w organizmie człowieka można oceniać na podstawie pomiarów glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*), glikemii w 2. go-

dzinie doustnego testu tolerancji glukozy (2h-OGTT, *2h-oral glucose tolerance test*), wartości HbA_{1c} , albuminy glikowanej, fruktozaminy oraz 1,5-anhydroglucitolu. Trzy z ostatnich wymienionych metod są bardzo rzadko używane i dotychczas nie ma badań potwierdzających ich związek z klinicznymi punktami końcowymi. Nie ustalono również jednoznacznie stężeń tych związków we krwi, które można przyjąć za terapeutyczne wartości docelowe [9].

W rutynowej praktyce lekarskiej najczęściej stosowanymi testami przesiewowymi były do niedawna FPG i 2h-OGTT. Niestety metody te charakteryzują się ograniczoną czułością oraz stosunkowo licznymi niedogodnościami zarówno dla pacjenta, jak i lekarza [10–12]. Skutkuje to niezadowolającą wykrywalnością cukrzycy, zwłaszcza u osób bez objawów.

Wiadomo, że wczesne zidentyfikowanie dysglikemii pozwala na szybkie wdrożenie działań profilaktycznych, w efekcie których możliwe jest zahamowanie gwałtownie narastającej zachorowalności na cukrzycę, zwłaszcza T2DM. Dokumentuje to między innymi badanie *Diabetes Prevention Program* (DPP), w którym wykazano, że zarówno interwencja behawioralna, jak i farmakologiczna mogą zahamować konwersję nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) w T2DM [13]. Dlatego też z dużym zainteresowaniem spotkała się propozycja wykorzystania HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy. Podał ją w 2009 roku Międzynarodowy Komitet Ekspertów, przyjmując za próg odcięcia warunkujący rozpoznanie cukrzycy odsetek HbA_{1c} wynoszący $\geq 6,5\%$. Podkreślono równocześnie, że wartości niższe niż $6,5\%$ nie wykluczają obecności tej choroby oraz że u osób bez objawów rozpoznanie cukrzycy na podstawie HbA_{1c} wymaga potwierdzenia diagnozy za pomocą zmierzenia FPG [14]. Wprowadzenie pomiaru HbA_{1c} w celu identyfikacji chorych na cukrzycę zarekomendowało również Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) w 2010 roku [15]. W przeciwieństwie jednak do Międzynarodowego Komitetu Ekspertów oznaczanie HbA_{1c} uznano nie za kluczową, ale trzecią opcję diagnostyczną, równorzędną z pomiarem FPG i 2h-OGTT. Stanowisko ADA zostało zaakceptowane przez Światową Organizację Zdrowia, zaznaczając jednak, że rozpoznanie choroby jest możliwe również u osoby z $HbA_{1c} < 6,5\%$, jeżeli na obecność cukrzycy wskazują wyniki innych testów oceniających kontrolę glikemii [16].

W 2013 roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w porozumieniu z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) zaleciło także w celu rozpoznania cukrzycy określanie (oprócz FPG) HbA_{1c} , a w przypad-

ku niejednoznacznych wyników — wykonanie OGTT. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego [17]. Jak wiadomo, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne od wielu lat przyjmuje zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne opracowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne. Natomiast Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) nie rekomendowało dotychczas wykonywania tego testu diagnostycznego. Powstała więc paradoksalna sytuacja, stawiająca polskich lekarzy, zwłaszcza praktyki otwartej, w trudnej sytuacji.

Standaryzacja HbA_{1c}

Hemoglobinę glikowaną wyizolowali w 1958 roku Allen i wsp. [18] za pomocą chromatografii jonowymiennej. W kolejnych latach stwierdzono, że HbA_{1c} jest glikowaną formą hemoglobiny (1968 r.) [19] powstającą na drodze nieodwracalnej reakcji nieenzymatycznej (1976 r.) w liczbie wprost proporcjonalnej do stężenia glukozy we krwi [20]. Wykazano, że odsetek HbA_{1c} koreluje ze średnią glikemią dobową w ciągu poprzedzających 9–12 tygodni, przy czym wartość tego parametru może się zmienić już po 2 tygodniach od intensyfikacji leczenia [21]. Oszacowano, że stężenia glukozy we krwi stwierdzone w okresie 30 dni przed oznaczeniem odsetka HbA_{1c} decydują w około 50% o jego aktualnej wartości. Natomiast glikemie sprzed 90–120 dni wpływają na wartość tego parametru jedynie w około 10% osób [22]. Należy podkreślić, że HbA_{1c} nie jest ani dysfunkcyjna, ani toksyczna dla organizmu człowieka [23].

Metody stosowane w przeszłości do oznaczania HbA_{1c} w poszczególnych laboratoriach różniły się rodzajem oznaczanej hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}, GHb, HbA1) oraz techniką analityczną — metody oparte na różnicach w ładunku hemoglobin: metoda chromatografii jonowymiennej, elektroforezy i ogniskowania izoelektrycznego [2]. Skutkowało to dużymi różnicami między wynikami pomiarów HbA_{1c}, które przekraczały niekiedy 100%. Miało to niekorzystne przełożenie na ocenę rzeczywistego stanu metabolizmu glukozy, skuteczności prowadzonego leczenia i zagrożenia wystąpieniem powikłań cukrzycy. Uniemożliwiało ponadto racjonalne porównywanie wyników badań klinicznych prowadzonych w różnych ośrodkach i ustalenie jednomyślnych punktów diagnostycznych.

Doprowadziło to do powstania w Stanach Zjednoczonych programu standaryzacji HbA_{1c}, opracowanego przez Narodowy Program Standaryzacji Hemoglobiny Glikowanej (NGSP, *National Glycohemoglobin Standardization Program*) z zastosowaniem metody jonowymiennej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC, *ion exchange high pressure liquid chromatography*) [24].

W technice tej wykorzystuje się różnice w ładunku cząstek do rozdzielenia i ilościowego oznaczenia poszczególnych frakcji hemoglobiny [25].

Prekursorem idei standaryzacji metod oznaczania hemoglobiny glikowanej była jednak *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) [26]. Wyniki pomiarów HbA_{1c} w próbkach krwi określone metodą rekomendowaną przez IFCC są niższe o 1–1,5% niż uzyskane według metody zalecanej przez NGSP. Aby uzyskać zgodność, ustalono liniową zależność między wynikami z dwóch programów standaryzacji: NGSP (%) = (0,948 × [IFCC %] + 2,152 [27].

Ponadto IFCC rekomenduje wyrażanie HbA_{1c} w jednostkach układu SI (mmol/mol, bez miejsc po przecinku), natomiast NGSP w jednostkach procentowych (%), jedno miejsce dziesiętne po przecinku [28].

W 2010 roku, kiedy to ADA przyjęło stosowanie HbA_{1c} za kryterium diagnostyczne (wartość ≥ 6,5%), podkreśliło również, aby oznaczenia dokonywać metodą HPLC lub metodą standaryzowaną na HPLC [15].

Podsumowując, wykorzystanie metody HPLC w badaniach DCCT i UKDPS, ale także jej powtarzalność i niezawodność spowodowały, że technika ta oraz metody certyfikowane według NGSP są rekomendowane przez różne towarzystwa diabetologiczne, w tym PTD. W Polsce niestety metoda HPLC nie jest często stosowana do oznaczenia HbA_{1c}. Częściej wykorzystuje się metody immunohistochemiczne, a wśród nich metodę immunoturbidymetryczną używaną w większości laboratoriów analitycznych [30]. Należy dążyć do tego, aby metody oznaczeń stosowane przez laboratoria były standaryzowane na metodę HPLC lub korzystać z takich metod [67].

Zalety i wady HbA_{1c}

Oznaczanie HbA_{1c} zwiększa przede wszystkim możliwość obiektywnego określania stanu kontroli metabolizmu glukozy. Decyduje o tym wiele zalet tej metody, a wśród nich:

- brak wymogu specjalnego przygotowania pacjenta przed pobraniem próbki krwi do wykonania pomiaru — pacjent nie musi być na czczo;
- pomiary HbA_{1c} cechują się mniejszą zmiennością wewnątrzsobniczą w porównaniu z pomiarami FPG i 2h-OGTT;
- brak wpływu pory dnia, spożycia pokarmu i różnych czynników zewnętrznych (np. stresu, wysiłku fizycznego) na wartość pomiaru HbA_{1c};
- stabilność materiału biologicznego w temperaturze pokojowej — krew żylna pobrana na EDTA lub heparynę (materiał trwały do 7 dni w temperaturze +4°C) lub krew włośniczkowa pobierana do specjalnych kapilar (materiał trwały do 14 dni) [29, 30].

Oznaczenie HbA_{1c} ma niestety także pewne ograniczenia, takie jak:

- utrudniony lub całkowity brak dostępności badania w niektórych rejonach świata;
- różnorodność metod pomiaru HbA_{1c};
- brak pełnej zgodności z wynikami pomiaru FPG i 2h-OGTT;
- mniejsza wykrywalność cukrzycy przy przyjęciu jako wartości diagnostycznej HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ niż wartości diagnostycznej FPG oraz 2h-OGTT;
- brak badań dotyczących punktu odcięcia HbA_{1c} warunkującego rozpoznanie różnych stanów zaburzeń gospodarki węglowodanowej dla różnych ras i populacji, w tym polskiej;
- HbA_{1c} nie odzwierciedla stopnia zmian w stężeniu glukozy we krwi w krótkim czasie;
- stężenie HbA_{1c} we krwi zależy od wielu czynników, niezwiązanych z aktualnym stanem glikemii. Może się zwiększać lub zmniejszać w: niedokrwistościach wywołanych różnymi przyczynami, niedoborze żelaza i witaminy B12, przy długotrwałym stosowaniu salicylanów, witaminy C, E, hemoglobinopatiach, hipertriglicerydemii, przewlekłych chorobach wątroby oraz niewydolności nerek. Wartość HbA_{1c} zależy również od wieku i jest większa o 0,4% u osób w wieku 40–70 lat niż u osób młodszych, mimo takiego samego stężenia glukozy [31–34].

HbA_{1c} a zaburzenia homeostazy glukozy

Wartości graniczne HbA_{1c} ($\geq 6,5\%$) dla rozpoznania cukrzycy przyjęto raczej na zasadzie konsensusu niż na podstawie w pełni udokumentowanych badań klinicznych. Z oczywistych względów stanowi to poważny argument dla tych, którzy pomniejszają rolę tego wskaźnika [35]. Na przełomie XX i XXI wieku wyodrębniono osoby, u których stężenie glukozy we krwi przekracza poziom uznany za prawidłowy, nie osiągając jednak wartości upoważniających do rozpoznania cukrzycy. Ten wczesny okres zaburzenia homeostazy glukozy określono mianem stanu przedcukrzycowego (*prediabetes*). Obejmuje on nieprawidłową glikemię na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), gdy FPG wynosi 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) oraz IGT, gdy glikemia w 2h-OGTT waha się od 140 do 199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l). Warto przypomnieć, że pojęcie nieprawidłowej glikemii na czczo po raz pierwszy wprowadzili Charles i wsp. [38], opisując glikemię na czczo w granicach 110–140 mg/dl u badanych pacjentów. Wykrycie stanu przedcukrzycowego informuje o zagrożeniu określonej osoby względnie wysokim ryzykiem rozwoju nie tylko T2DM, ale również chorób sercowo-naczyniowych [11, 36, 37].

Jedną z opcji identyfikowania osób ze stanem przedcukrzycowym było wprowadzenie, oprócz FPG i OGTT, również pomiaru HbA_{1c}. Przyjęto, że wartości tego markera glikemii wahające się od 5,7% do 6,4% (od 39 mmol/mol do 46 mmol/mol) stanowią sygnał do szybkiego włączenia działań zmniejszających ryzyko rozwoju chorób kardiometabolicznych. Należy podkreślić, że przy użyciu HbA_{1c} można zidentyfikować mniejszy odsetek osób z *prediabetes* i jeszcze mniejszy z T2DM niż przeprowadzając OGTT. W efekcie, polegając jedynie na pomiarze HbA_{1c}, można nie rozpoznać stanu zagrożenia i opóźnić, ze szkodą dla pacjenta, odpowiednie postępowanie profilaktyczne [39].

Warto wspomnieć, że skuteczność interwencji zapobiegających rozwojowi T2DM wykazano dotychczas tylko u pacjentów z IGT. Nie ma natomiast danych w tym zakresie dotyczących osób z izolowaną IFG lub z wartościami HbA_{1c} zaproponowanymi jako punkty odcięcia dla stanu przedcukrzycowego [40].

Towpik i wsp. [41] w wielośrodkowym badaniu oceniali zgodność między HbA_{1c} a dotychczasowymi kryteriami „glikemicznymi” zalecanymi przez PTD w populacji polskiej. Przeanalizowano dane 1889 osób, w tym grupa z HbA_{1c} $\leq 5,6\%$ liczyła 1156 osób, grupa z wartościami HbA_{1c} 5,7–6,4% — 609 osób, a grupa z wartościami HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ — 124 pacjentów. Czulość, swoistość, dodatnia i ujemna wartość predykcyjna oznaczenia HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy wynosiły dla wartości HbA_{1c} 6,5% odpowiednio 0,827; 0,982; 0,753 i 0,989, natomiast dla wartości HbA_{1c} 7,5% — 0,370; 0,997; 0,882 i 0,960. Wskazuje to, że biorąc pod uwagę jedynie kryterium zgodności rozpoznania w populacji polskiej, próg rozpoznania tej choroby dla wartości HbA_{1c} powinien wynosić 7,5% [41].

Wyniki polskich badaczy wykazują zgodność między innymi z rezultatami uzyskanymi przez Higgins i wsp. [42], którzy oceniali zgodność HbA_{1c} w porównaniu z OGTT (75 g) w trzech kanadyjskich ośrodkach. Wykazali wzrost wartości predykcyjnej dodatniej z 40% przy HbA_{1c} 6,5% do 60% dla HbA_{1c} 7% przy ujemnej wartości predykcyjnej nie mniejszej niż 90%. Wskazuje to, że przy wartościach odcięcia HbA_{1c} zaproponowanych przez ADA parametr ten nie jest zadowalającym wskaźnikiem rozpoznawania cukrzycy, natomiast przy wartości HbA_{1c} 7% wartość predykcyjna dodatnia znacząco rośnie [42].

Z kolei Kumar i wsp. [68] uzyskali w przypadku wartości HbA_{1c} 6,1% optymalną czulość i swoistość dla diagnostyki cukrzycy, w przypadku HbA_{1c} 6,5% stwierdzili 65-procentową czulość i 88-procentową swoistość, a w przypadku HbA_{1c} 7% — odpowiednio 42- i 92-procentową.

Wskazuje to, że wyznaczenie punktu odcięcia dla cukrzycy i stanu przedcukrzycowego może stanowić problem, gdyż zwiększając swoistość badania, obniża się jego czułość, co może prowadzić do nierozpoznania cukrzycy lub do zdiagnozowania jej u osób zdrowych.

HbA_{1c} wskaźnikiem skuteczności leczenia

Istotą racjonalnej terapii, niezależnie od rodzaju choroby, jest indywidualizacja leczenia. Ten fundament medycyny znajduje odzwierciedlenie również przy ustalaniu celów terapii u chorych na cukrzycę. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca generalnie utrzymanie wartości HbA_{1c} na poziomie < 7% (< 53 mmol/mol). Wydziela jednak podgrupy, dla których sugeruje różne wartości docelowe:

- ≤ 6,5% dla chorych na T2DM o krótkotrwałym przebiegu, bez powikłań hiperglikemii i z obecnością poważnych chorób;
- ≤ 6,5% dla chorych na T1DM, w tym u dzieci i młodzieży;
- ≤ 6,1% dla kobiet w ciąży;
- < 8% dla osób w wieku ponad 70 lat, z długotrwałym przebiegiem choroby i zaawansowanymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi [37].

Osiągnięcie założonego celu terapeutycznego jest ułatwione poprzez możliwość samokontroli stężenia glukozy we krwi kapilarnej przy użyciu osobistego glukometru. W celu ułatwienia realizacji tego zadania ADA, EASD i Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologiczne ustaliły średnie wartości glikemii, które mają odpowiadać określonej wartości HbA_{1c} [43, 44]. Należy podkreślić jednak, że do ustaleń tych doszło na zasadzie konsensusu ekspertów, a nie na drodze empirycznej. Niedawno grupa badaczy z Uniwersytetu Harvard, analizując dane zebrane w badaniu *Hemoglobin A1C-Derived Average Glucose* (ADAG) określiła związek między stężeniem glukozy w wyznaczonych punktach czasowych z określonym odsetkiem HbA_{1c} (tab. 2) [45]. W tym międzynarodowym badaniu wzięło udział 507 osób w wieku 18–70 lat ze stabilną wartością HbA_{1c} w okresie 3 miesięcy, w tym 268 osób z T1DM, 159 osób z T2DM i 80 pacjentów bez cukrzycy. Wszyscy uczestnicy byli poddani 12-tygodniowej obserwacji, podczas której co miesiąc oznaczano HbA_{1c} oraz w chwili rozpoczęcia badania, a następnie w odstępach 4-tygodniowych dokonywano 48-godzinnego ciągłego pomiaru glikemii. Pomiary obu tych parametrów umożliwiły ocenę korelacji między stężeniem glukozy w wyznaczonych punktach czasowych z określonym odsetkiem HbA_{1c} (tab. 2). Pozwoliły one również stwierdzić, że docelowe glikemie umożliwiające osiągnięcie określonej wartości HbA_{1c} nie różnią się zasadniczo u pacjentów z T1DM i T2DM.

Tabela 2. Średnie wartości glikemii na czczo (FPG), poposiłkowej (PP) oraz przed nocnym snem (S) w odniesieniu do odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c})

HbA _{1c} [%]	FPG [mg/dl]	PP [mg/dl]	S [mg/dl]
5,5–6,49	122 (117–127)		
6,5–6,99	142 (135–150)	139 (134–144)	153 (145–161)
7,0–7,49	152 (143–162)	152 (147–157)	177 (166–188)
7,5–7,99	167 (157–177)		
8,0–8,5	178 (164–192)		

W nawiasach podano 95-procentowy przedział ufności

Wyniki tego badania mają bardzo duże znaczenie praktyczne, ponieważ proponowane przez światowe towarzystwa diabetologiczne średnie stężenia glukozy pozwalające na osiągnięcie określonych wartości HbA_{1c} są niższe niż wyliczone przez zespół z Harvardu, gdzie dla osiągnięcia HbA_{1c} około 7% średnie FPG wynosi około 152 mg/dl. Dążenie przez pacjentów do uzyskania niższych glikemii niż konieczne dla realizacji celu terapeutycznego zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii, zwłaszcza u chorych leczonych insuliną.

Który z markerów glikemii jest najbardziej przydatny w diagnostyce zaburzeń metabolizmu glukozy?

Dyskusja nad przydatnością różnych wskaźników kontroli glikemii (FPG, 2h-OGTT, HbA_{1c}) trwa od wielu lat, nie przynosząc rozstrzygnięcia. Lerner i wsp. [46] sugerują, że ryzyko rozwoju T2DM występuje przy wartościach HbA_{1c} znacznie niższych niż uprzednio zakładano. Wniosek ten oparli na wynikach badań obejmujących 10 201 pacjentów bez cukrzycy, u których w latach 2002–2005 wykonano pomiar HbA_{1c}. Uzyskany wynik korelowano z informacjami dotyczącymi historii rodzinnej, rodzaju stosowanej diety, aktywności fizycznej, obecności otyłości i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u danej osoby. Po okresie obserwacji trwającej 5–8 lat stwierdzono, że uczestnicy badania z HbA_{1c} ≥ 5,5%, ale < 6,5% charakteryzowali się podwyższonym ryzykiem rozwoju T2DM. Ponadto zaobserwowano, że HbA_{1c} korelowała silniej z prawdopodobieństwem rozwoju choroby niż inne analizowane czynniki, w tym wiek i warunki socjoekonomiczne. Podwajało się ono przy każdym zwiększeniu się HbA_{1c} o 0,5%. Wyniki tego badania sugerują wykorzystanie pomiaru HbA_{1c} w badaniach przesiewowych w populacjach dużego ryzyka rozwoju cukrzycy [46].

Jeon i wsp. [47] przeanalizowali dane pochodzące od 5811 osób powyżej 30. roku życia dotyczące częstości występowania cukrzycy i stanów przedcukrzycowych na podstawie pomiaru FPG z częstością występowania

tych zaburzeń przy jednoczesnym wykonaniu pomiaru HbA_{1c}. Stwierdzili, że częstość wykrycia cukrzycy i *prediabetes* przy użyciu FPG wynosiła odpowiednio 10,5% i 19,3%, natomiast po dołączeniu wyniku pomiaru HbA_{1c} wzrosła odpowiednio do 12,4% i 38,3%. Wykonanie obu testów znacznie zwiększa zatem wykrywalność zaburzeń gospodarki węglowodanowej, umożliwiając wczesne wdrożenie działań prewencyjnych pozwalających opóźnić lub uniknąć rozwoju cukrzycy [47].

Lipska i wsp. [48] oceniali, który z pomiarów — FPG, HbA_{1c} czy też oba równocześnie — pozwalają na precyzyjniejsze rozpoznanie cukrzycy u 1690 dorosłych (średnia wieku 76,5 roku). W okresie 7-letniej obserwacji T2DM stwierdzono u 183 pacjentów, przy czym u osób, u których występuje IFG, ryzyko rozwoju cukrzycy było 6-krotnie wyższe niż u osób z prawidłową glikemią na czczo (FPG < 100 mg/dl) oraz 11-krotnie większe w przypadku podwyższonych wartości HbA_{1c} (w porównaniu z osobami z HbA_{1c} < 5,7%). Nieprawidłowe wartości obu tych wskaźników jednocześnie zwiększają ryzyko zachorowania aż 26-krotnie. Spostrzeżenia te wskazują, że badania przesiewowe złożone z oznaczenia FPG i HbA_{1c} mogą być szczególnie pomocne w identyfikacji cukrzycy u osób starszych z grupy wysokiego ryzyka [48].

Zhang i wsp. [49] w przeglądzie systematycznym obejmującym 44 203 pacjentów potwierdzili silny związek między wartością HbA_{1c} a zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy. U osób z HbA_{1c} ≥ 6% 5-letnie ryzyko rozwoju cukrzycy wyniosło 25–50% i było 20 razy większe w porównaniu z osobami z HbA_{1c} < 5%. Natomiast w grupie z HbA_{1c} 5,5–6,0% ryzyko to wyniosło 9–25% [37]. Wyniki te sugerują, że odsetek HbA_{1c} wahający się od 5,5 do 6,5% pozwala zidentyfikować dużą liczbę pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Cytowane badanie potwierdziło, że połączenie wyniku pomiaru HbA_{1c} i FPG wiązało się z lepszą przewidywalnością rozwoju cukrzycy niż zastosowanie tylko jednej z tych metod [49].

Badanie autorów włoskich [50] przeprowadzone w populacji 2603 osób w podeszłym wieku (65–84 lat) dowiodło, że jednoczesne występowanie IFG, zwiększonego obwodu pasa i odsetka HbA_{1c} ≥ 7% zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy aż 14-krotnie.

Carson i wsp. [51] przeanalizowali dane zebrane w *the National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) w latach 1999–2006. Dotyczyły one 6890 dorosłych Amerykanów, którzy nie zgłaszali faktu chorowania na cukrzycę. Dane te miały umożliwić porównanie przydatności oznaczania HbA_{1c} i FPG w rozpoznawaniu tej choroby. Okazało się, że u 97,7% dorosłych Amerykanów, u których FPG wy-

nosiło ≥ 126 mg/dl, odsetek HbA_{1c} był większy lub równy 6,5%. Wartości obu tych wskaźników pozwalały zatem, zgodnie z rekomendacjami Międzynarodowego Komitetu Ekspertów, na rozpoznanie cukrzycy. Tylko u niewielkiego odsetka osób wykazano niezgodność między HbA_{1c} a FPG w aspekcie wartości diagnostycznych. Wskazuje to na konieczność wykonania OGTT, zwłaszcza u osób z wartością HbA_{1c} niższą niż ≥ 6,5%, ale cechami wskazującymi na duże ryzyko rozwoju cukrzycy [51].

Na wyniki oznaczeń HbA_{1c} niezależnie od glikemii mogą wpływać również rasa i przynależność etniczna. W dużym międzynarodowym badaniu, w którym oceniano związek między odsetkiem HbA_{1c} a średnim stężeniem glukozy we krwi, wykazano, że wartości mogą się różnić u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego i u rasy białej, tzn. u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego każdej średniej wartości glikemii odpowiadał większy odsetek HbA_{1c} [52]. Zależność tą potwierdzono również w DPP [53] oraz *Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT) [54].

Wyniki powyższych badań wskazują, że najwięcej korzyści z zastosowania pomiaru HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy mogą odnieść pacjenci z grupy wysokiego ryzyka. Autorzy niniejszej pracy uważają, że połączenie pomiaru HbA_{1c} z pomiarem FPG może przynieść sukces, co potwierdzają niektóre dane. Najwięcej korzyści z takiego podejścia można by uzyskać w sytuacjach, w których wynik HbA_{1c} jest niejednoznaczny z obrazem klinicznym lub jego wartość jest graniczna (6,0–6,5%) — wówczas należałoby oznaczyć wartość FPG. Zalecenie pomiaru FPG i HbA_{1c} byłoby na pewno mniej uciążliwe niż 2-krotne oznaczenie FPG (jak jest w zaleceniach), między innymi dlatego, że badania i rozpoznanie można by ustalić jednego dnia.

HbA_{1c} a powikłania naczyniowe cukrzycy

Niektórzy badacze przekonują, że wartość jakiegokolwiek testu stosowanego w rozpoznawaniu cukrzycy nie polega tylko na jego zdolności do wykrywania choroby, ale przede wszystkim na tym, w jakim stopniu wynik dodatni określa ryzyko wystąpienia powikłań [55].

Wiele danych przemawia za tym, że wartość HbA_{1c} koreluje z obecnością powikłań naczyniowych cukrzycy, szczególnie z retinopatią, w stopniu nieodłączającym od wyniku pomiaru FPG lub w 2h-OGTT [56], co mogłoby być pomocne w określeniu wartości progowej dla rozpoznawania cukrzycy.

Związek między retinopatią a FPG i HbA_{1c} w populacji Stanów Zjednoczonych przeanalizowali między innymi Cheng i wsp. [57]. Częstość tego powikłania zwiększała się, gdy wartość HbA_{1c} przekraczała 5,5% i gdy FPG wynosiła > 5,8 mmol/l, co sugeruje, że HbA_{1c} stanowi prawdopodobnie miarę pozwalającą ocenić

występowanie lub brak retinopatii w stopniu porównywalnym do FPG.

Podobnie Sattar i Preiss [61], oceniając związek między występowaniem retinopatii a wynikami pomiarów HbA_{1c}, FPG oraz w 2 h-OGTT u ponad 44 000 osób wykazali znacznie silniejszy związek tego powikłania z FPG i HbA_{1c} niż 2 h-OGTT. Ryzyko rozwoju retinopatii zwiększało się gwałtownie, jeśli wartość FPG przekraczała 6,5 mmol/l (117 mg/dl), a w przypadku HbA_{1c}, gdy wartość ta była wyższa od 6,5% (48 mmol/mol) [58–62].

Aktualne dane o związku między HbA_{1c} a powikłaniami naczyniowymi cukrzycy przedstawili Kowall i Rathmann [35] w przeglądzie dostępnych publikacji oceniających, w jakim stopniu proponowany przez ADA punkt odcięcia HbA_{1c} dla rozpoznania cukrzycy spełnia swoje zadanie w zakresie identyfikacji powikłań naczyniowych. Uzyskane wyniki upoważniły do sformułowania następujących wniosków:

- odsetek HbA_{1c} jest wygodnym wskaźnikiem dla identyfikacji pacjentów z retinopatią i bez niej;
- u osób z HbA_{1c} 6,5% częstość występowania retinopatii, zwłaszcza ciężkiej, jest 2,5–4,5-krotnie większa niż u osób z niższymi wartościami;
- wartość HbA_{1c} korelująca z obecnością retinopatii waha się w szerokich granicach — od 5,2% do 7,8%;
- duża rozbieżność wartości progowej HbA_{1c} wskazującej na obecność retinopatii wynika prawdopodobnie z różnorodności zastosowanych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania, analiz statystycznych, metod oznaczania HbA_{1c} oraz rozpoznawania retinopatii;
- pomiar HbA_{1c} nie spełnia funkcji diagnostycznej w odniesieniu do innych powikłań o charakterze mikroangiopatii;
- pomiar HbA_{1c} nie jest użyteczny w wykrywaniu powikłań o charakterze makroangiopatii, znacznie istotniejsze są inne czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze, nikotynizm czy dyslipidemia.

Wiadomo, że zła kontrola glikemii jest najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidywać rozwój i progresję retinopatii cukrzycowej [63, 64]. Potwierdzono to również w badaniu UKPDS, w którym intensywna kontrola glikemii, prowadząca do redukcji HbA_{1c} (11-procentowa redukcja mediany HbA_{1c}) w ciągu 10 lat powodowała zmniejszenie ryzyka retinopatii o 21% [65].

Wpływ długoterminowej hiperglikemii określanej pomiarem HbA_{1c} na rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy jest powszechnie akceptowany. Natomiast skutki działania hiperglikemii ostrych, średnioterminowych i wahań glikemii na powikłania naczyniowe nie został

w pełni udowodniony. Nathan i wsp. [66] postanowili określić ten związek, wykorzystując w tym celu pomiary HbA_{1c} (marker długoterminowej hiperglikemii), albuminy glikowanej (GA, *glycated albumin*) (marker średnioterminowej glikemii) i 7-punktowy profil glikemii (marker ostrych zmian glikemii) wykonane u pacjentów objętych badaniem DCCT. Uzyskane wyniki wskazały na ścisłą korelację między HbA_{1c} i GA oraz obu tych parametrów ze średnim stężeniem glukozy wyliczanym na podstawie 7-punktowego profilu glikemii. Zaobserwowano natomiast słaby związek HbA_{1c} i GA z wahaniami glikemii oraz poposiłkowymi stężeniami glukozy. Stwierdzono ponadto podobny związek retinopatii i nefropatii z HbA_{1c} oraz GA. Był on jeszcze silniejszy, gdy uwzględniano równocześnie oba wskaźniki. Zanotowano również, że spośród analizowanych markerów glikemii jedynie HbA_{1c} wykazywała silny związek z powikłaniami sercowo-naczyniowymi [66].

Podsumowanie

Skuteczna diagnostyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej może się przyczynić do zmniejszenia częstości występowania cukrzycy i jej powikłań. Wiele danych, chociaż nie wszystkie, wskazuje, że określanie odsetka HbA_{1c} może znacząco przybliżyć do osiągnięcia tego celu. Punktem spornym pozostaje, jaką wartość tego wskaźnika należy przyjąć, aby zwiększyć czułość wykrywania stanów przedcukrzycowych i cukrzycy oraz problem braku ogólnoświatowej standaryzacji parametru. Wątpliwości budzi również możliwość wykorzystania pomiaru HbA_{1c} do przewidywania ryzyka wystąpienia powikłań naczyniowych, zwłaszcza makroangiopatii. Obecnie PTD nie zaleca stosowania oznaczenia HbA_{1c} w diagnostyce cukrzycy ze względu na brak wystarczającej standaryzacji metod laboratoryjnych w Polsce i właśnie nieustaloną wartość diagnostyczną HbA_{1c} w rozpoznaniu cukrzycy w populacji polskiej [37]. Mimo tych zastrzeżeń autorzy niniejszej pracy przychylają się do stanowiska grupy klinicystów uważających, że wykrywalność dysglikemii różnego stopnia jest znacznie większa przy wykorzystaniu pomiaru HbA_{1c}, zwłaszcza w połączeniu z oceną za pomocą innych markerów, takich jak FPG i w niektórych przypadkach OGTT. Oczywiście oznaczenie HbA_{1c} powinno się odbywać w sprawdzonym laboratorium z użyciem certyfikowanej metody, a wprowadzenie HbA_{1c} do diagnostyki będzie motywacją do tego, aby tych laboratoriów było jak najwięcej.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Kobold U., Jeppsson J.O., Dülffer T. i wsp. Candidate reference methods for hemoglobin A1c based on peptide mapping. *Clin. Chem.* 1997; 43: 1.
- Sztefko K. Hemoglobina glikowana — problemy analityczne. *Diag. Lab.* 2012; 48: 303–311.
- Saaddine J.B., Fagot-Campagna A., Rolka D. i wsp. Distribution of HbA1c levels for children and young adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2002; 25: 1326–1330.
- Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007; 30: 2399–2400.
- Koenig R.J., Peterson C.M., Jones R.L. i wsp. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295: 417–420.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 6: 977–986.
- UK prospective diabetes study (UKPDS) group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998; 6: 837–853.
- Hare M.J., Shaw J.E., Zimmet P.M. Current controversies in the use of haemoglobin A1c. *J. Intern. Med.* 2012; 271: 227–236.
- Weykamp C. HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. *Ann. Lab. Med.* 2013; 33: 393–400.
- Selvin E., Crainiceanu C.M., Brancati F.L., Coresh J. 2007 Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1545–1551.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
- Saudek C.D., Herman W.H., Sacks D.B. i wsp. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 2447–2453.
- Orchard T.J., Temprosa M., Goldberg R. i wsp.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 611–619.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–1334.
- American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes — 2010: Current criteria for the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33 (supl. 1): S4–S10.
- Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/]. World Health Organization, Geneva 2011.
- 2013 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with EASD. *Eur. Heart J.* 2013; 34:3035–3087.
- Allen D.W., Schroeder W.A., Balog J. Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin: a study of the effects of crystallization and chromatography on the heterogeneity and isoleucine content. *J. Am. Chem. Soc.* 1958; 80: 1628–1634.
- Rajbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin. Chem. Acta* 1968; 22: 296–298.
- Koenig R.J., Peterson C.M., Kilo C. i wsp. Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 230–232.
- Nathan D.M., Turgeon H., Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007; 50: 2239–2244.
- Jeffcoate S.L. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diab. Med.* 2004; 21: 657–665.
- Speeckaert M., Van Biesen W., Delanghe J. i wsp. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; Jan 26: doi:10.1093/ndt/gfu006.
- Little R.R., Rohlfing C.L., Wiedmeyer H.M. i wsp. NGSP Steering Committee. The National Glycohemoglobin Standardization Program: a five-year progress report. *Clin. Chem.* 2001; 47: 1985–1992.
- Weykamp C., John W.G., Mosca A. A review of the challenge in measuring hemoglobin A1c. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009; 3: 439–445.
- Goodall I. HbA1c Standardisation. Destination — Global IFCC Standardisation. How, Why, Where and When. A Tortuous Pathway From Kit Manufacturers, via Inter-laboratory Lyophilized and Whole Blood Comparisons to Designated National Comparison Schemes. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26: 5–19.
- Goldstein D.E., Little R.R. Bringing order to chaos: the National Glycohemoglobin Standardization Program. *Contemp. Int. Med.* 1997; 9: 27–32.
- Weykamp C., John W.G., Mosca A. i wsp. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin. Chem.* 2008; 54: 240–248.
- Selvin E., Crainiceanu C.M., Brancati F.L., Coresh J. 2007 Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1545–1551.
- Bryśkiewicz M.E., Majkowska L. Czy hemoglobina glikowana (HbA1c) stanie się standardem w diagnostyce cukrzycy? *Pol. Merk. Lek.* 2011; XXX: 150–154.
- Goldstein D.E., Little R.R., Lorenz R.A. i wsp. American Diabetes Association technical review on test of glycemia. *Diabetes Care* 1995; 18: 896–909.
- NGSP Factors that interfere with GHB (HbA1c) test results UPD-ATED 4/08. <http://www.ngsp.org/prog/factors.html>.
- Bry L., Chen P.C., Sacks D.B. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycated hemoglobin. *Clin. Chem.* 2001; 47: 153–163.
- Wiener K., Roberts N.B. Age does not influence levels of HbA_{1c} in normal subject. *QJM* 1999; 92: 169–173.
- Kowall B., Rathmann W. HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013; 29: 477–491.
- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039–1057.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013, zalecenia PTD 2013. www.cukrzyca.info.pl.
- Charles M.A., Fontbonne A., Thibault N. i wsp. Risk factors for NIDDM in white population: Paris Prospective Study. *Diabetes* 1991; 40: 796–799.
- Bianchi K., Miccoli R., Bonnadonna R.C. i wsp. Pathogenetic Mechanisms and Cardiovascular Risk Differences between HbA1c and oral glucose tolerance test for the diagnosis of glucose tolerance. *Diabetes Care* 2012; 35: 2607–2612.
- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2014. *Diabetes Care* 2014; 37: S1–S1.
- Towpik I., Gronkowska E., Jędnasty K. i wsp. Hemoglobina glikowana w diagnostyce cukrzycy w populacji polskiej po 45. roku życia — badanie wielośrodkowe. *Diabetol. Klin.* 2012; 1: 131–137.
- Higgins T.N., Tran D., Cembrowski G.S., Shalabay C., Steele P., Wiley C. Is HbA1c a good screening test for diabetes mellitus? *Clin. Biochem.* 2011; 44: 1469–1472.

43. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes — 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (supl. 1): S11–S66.
44. Handelsman Y., Mechanick J.L., Blonde L. i wsp.; AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr. Pract.* 2011; 17 (supl. 2): 1–53.
45. Wei N., Zheng H., Nathan D.M. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014; 37: 1048–1051.
46. Lerner N., Shani M., Vinker S. Predicting type 2 diabetes mellitus using haemoglobin A1c: A community-based historic cohort study. *Eur. J. Gen. Pract.* 2014; 20: 100–106.
47. Jeon J.Y., Ko S.H., Kwon H.S. i wsp. Prevalence of diabetes and prediabetes according to fasting plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Metab. J.* 2013; 37: 349–357.
48. Lipska K.J., Inzucchi S.E., Van Ness P.H. i wsp. Health ABC Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 3923–3929.
49. Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F. i wsp. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33: 1665–1673.
50. Motta M., Bennati E., Cardillo E. i wsp. A combination of glycosylated hemoglobin, impaired fasting glucose and waist circumference is effective in screening for individuals at risk for future type 2 diabetes. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2010; 50: 105–109.
51. Carson A.P., Reynolds K., Fonseca V.A., Muntner P. Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2010; 33: 95–97.
52. Nathan D.M., Kuenen J., Borg R. i wsp.; A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group: Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473–1478.
53. Herman W.H., Ma Y., Uwaifo G. i wsp.; Diabetes Prevention Program Research Group: Differences in A1c by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; 30: 2453–2457.
54. Viberti G., Lachin J., Holman R. i wsp.; ADOPT Study Group: A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): baseline characteristics of type 2 diabetic patients in North America and Europe. *Diabetic Med.* 2006; 23: 1289–1294.
55. McCance D.R., Hanson R.L., Charles M.A. i wsp. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994; 308: 1323–1328.
56. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf.
57. Cheng Y.J., Gregg E.W., Geiss L.S. i wsp. Association of A1C and Fasting Plasma Glucose Levels With Diabetic Retinopathy Prevalence in the US Population Implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care* 2009: 2027–2032.
58. Drzewoski J., Drozdowska A. Could glycated hemoglobin be used as a diagnostic tool in diabetes mellitus? *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120: 109–114.
59. Bonora E., Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1c. *Diabetes Care* 2011; 34 (supl. 2): S184–S190.
60. Pani L.N., Korenda L., Meigs J.B. i wsp. Effect of aging on A1c levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care* 2008; 31: 1991–1996.
61. Sattar N., Preiss D. HbA1c in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forwards. *Diabetologia* 2012; 55: 1564–1567.
62. Colagiuri S., Lee C.M., Wong T.Y., Balkau B., Shaw J.E., Borch-Johnsen K. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 145–150.
63. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., Cruickshanks K.J. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112: 1217–1228.
64. Jarrett R.J., Keen H. Hyperglycaemia and diabetes mellitus. *Lancet* 1976; 2: 1009–1012.
65. U.K. Prospective Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
66. Nathan D.M., McGee P., Steffes M.W., Lachin J.M.; DCCT/EDIC Research Group. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes* 2014; 63: 282–290.